

SURDITÉ, URTICAIRE, ARTHRITES, HYPOGONADISME ET INSUFFISANCE RÉNALE LE SYNDROME DE MUCKLE ET WELLS

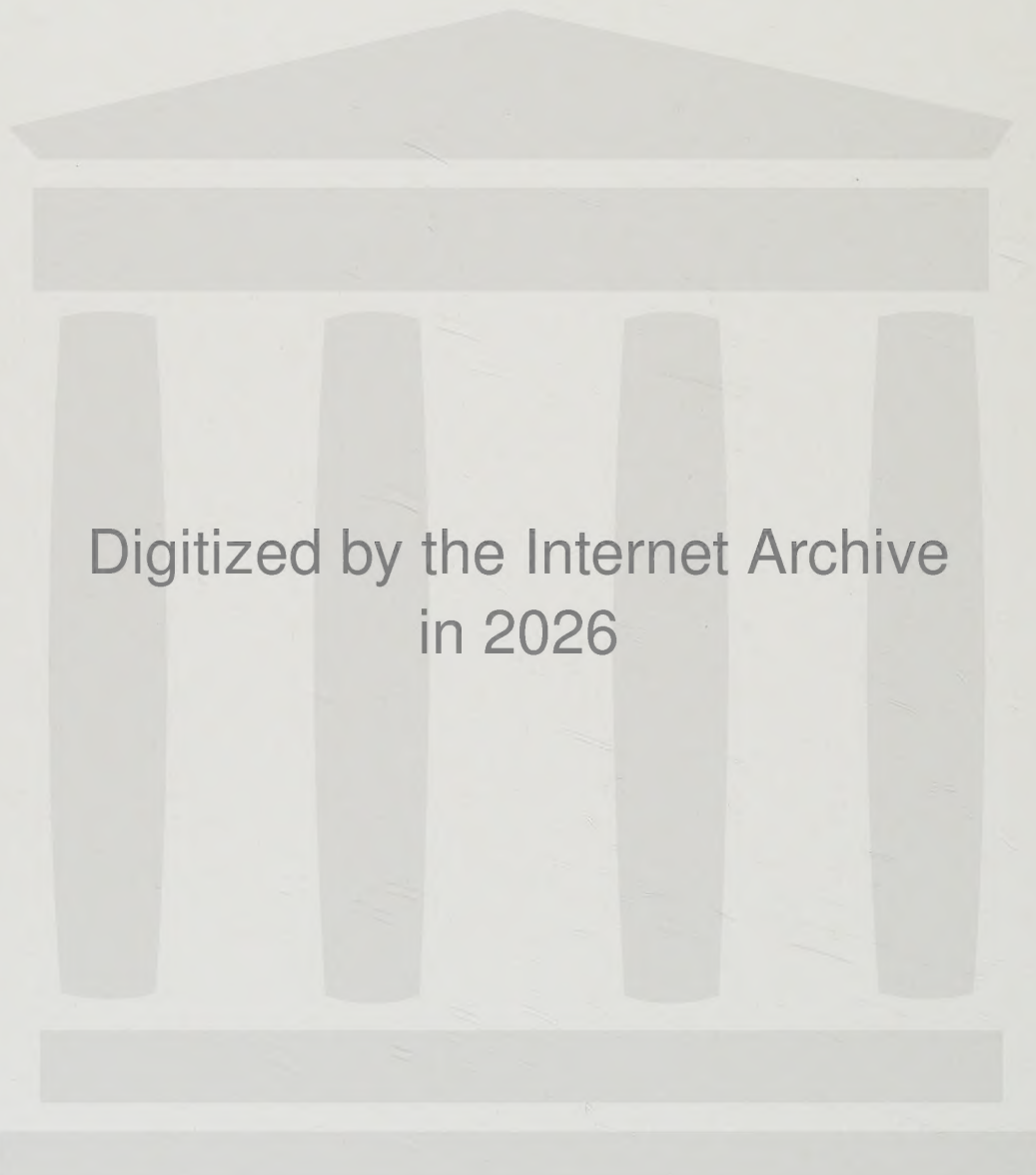
THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Claude PERROTTET
de Genève

Thèse N° 3395



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0018

SURDITÉ, URTICAIRE, ARTHRITES, HYPOGONADISME ET INSUFFISANCE RÉNALE LE SYNDROME DE MUCKLE ET WELLS

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Claude PERROTTET

de Genève

Thèse N° 3395

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le doyen:
William Geisendorf

Genève, le 29 mars 1974

Thèse No 3395



C. Perrottet

Surdité, urticaire, arthrites, hypogonadisme et insuffisance rénale

Le syndrome de Muckle et Wells

*Deafness, Urticaria, Arthritis, Hypogonadism and
Renal Insufficiency (Syndrome of Muckle and Wells)*

Résumé

Un malade d'origine anglaise a présenté dès l'adolescence une surdité de perception, d'innombrables poussées fébriles avec arthrites et urticaire, un hypogonadisme secondaire, des anomalies osseuses puis une chorée et une polyne vrite. Il décède à 46 ans d'insuffisance rénale par amyloïdose probable. Ce curieux ensemble correspond au syndrome décrit par Muckle et Wells en 1962. Nous en étudions, à la lumière de huit observations publiées, les caractéristiques, le diagnostic différentiel et la parenté avec d'autres formes d'amyloïdose héréditaire.

Muckle et Wells ont décrit, en 1962 (12), un syndrome héréditaire caractérisé par une *surdité de perception*, des poussées d'*urticaire* accompagnées de *fièvre*, *myalgies* et *arthralgies*, et une *amyloïdose*  voluant vers l'*insuffisance rénale*. Cet ensemble pathologique se présentait comme un caractère autosomal dominant, dans une famille anglaise de vieille souche, habitant le Derbyshire.

Deux cas analogues ont été publiés ultérieurement, mais en dehors de tout contexte familial, l'un en Angleterre par Kennedy (9), l'autre au Danemark par Andersen (2). En outre Black (5) a retrouvé au sein d'une famille norvégienne établie aux Etats-Unis la même association de surdité, urticaire, douleurs dans les membres et amyloïdose rénale. Enfin une étude de Guénel et coll. (8) datant de 1971 rapporte le cas d'une jeune fille atteinte du même syndrome ainsi que plusieurs membres de sa famille, originaire de la côte française de l'Atlantique.

Nous rapportons ici un nouvel exemple de cet étrange tableau clinique où sont réunis, *en une seule personne*,

Summary

An Englishman had, since his adolescence, a nerve deafness, numerous febrile episodes associated with arthritis and urticaria, a secondary hypogonadism, bones anomalies and finally a chorea and polyneuritis. He died at the age of 46 from a renal insufficiency probably caused by amyloidosis. This curious complex corresponds to the syndrome described by Muckle and Wells in 1962. We studied the characteristics of this case in comparison to eight published observations, as well as its differential diagnosis and relationship to other forms of hereditary amyloidosis.

les multiples anomalies décrites dans les familles touchées par le syndrome de Muckle et Wells.

Observation clinique

Ant c dents

M. Peter P., professeur, a 44 ans lorsqu'il est hospitalisé, le 24 février 1965, à la clinique médicale thérapeutique de Genève (prof. R. Mach), pour des douleurs articulaires accompagnées d'insuffisance rénale. Ses antécédents familiaux nous révèlent que ses parents étaient cousins germains, originaires d'Angleterre. Son père avait souffert d'asthme dès l'enfance et avait été opéré de la cataracte. Sa grand-mère paternelle est décédée à 49 ans d'une anémie sévère. Un oncle paternel souffrait de rhumatismes.

Une baisse de l'acuité auditive se manifeste chez M. P. dès l'âge de 7 ans et subit une rapide aggravation pendant l'adolescence. Il s'agit d'une atteinte de l'oreille interne.

M. P. a souffert depuis la petite enfance d'épisodes d'arthrite, touchant les chevilles puis les poignets et les

pieds et, à un moindre degré, les genoux et les hanches. Ces épisodes se répéteront une à cinq fois par mois durant toute son existence, et constituent un ensemble immuable: les articulations deviennent douloureuses, puis légèrement gonflées et chaudes. Conjointement apparaît une fièvre de 37,8 à 38,5 accompagnée d'une poussée urticarienne sur tout le corps et, assez souvent, de migraines.

Au cours de sa jeunesse, ces crises rhumatismales étaient d'une intensité telle que le patient devait fréquemment s'aliter ou s'aider de béquilles. Avec les années elles tendent à devenir moins aiguës mais se résolvent plus lentement.

La puberté survient à 15 ans, mais la voix restera toujours d'un timbre élevé et les testicules ne se développeront qu'imparfaitement. M. P. signale avoir souffert à plusieurs reprises d'un catarrhe oculo-nasal, survenant à la période des foins, ainsi que de diarrhées fréquentes. Ces épisodes digestifs se reproduiront par la suite, au cours des divers séjours hospitaliers: état nauséux puis diarrhées avec douleurs épigastriques.

En 1961 M. P. fait un séjour hospitalier en Angleterre. On constate alors un taux d'antistreptolysines élevé à 1/1600, ce qui conduit à évoquer la possibilité d'un rhumatisme articulaire aigu et justifie la prescription de pénicilline. Mais ce médicament provoque une réaction anaphylactique sévère et il est remplacé par un sulfamidé. Quelques jours après ce changement thérapeutique surviennent des hématuries massives très graves et le malade est bientôt semi-comateux. A la cystoscopie on aurait observé un saignement diffus de la muqueuse vésicale. Il fut alors nécessaire de pratiquer une cystotomie pour évacuer les caillots. Par la suite, tout rentre dans l'ordre du point de vue urinaire. A la liste des incidents attribués à la prise de médicaments s'ajoutent des douleurs abdominales de nature indéterminée survenues sous erythromycine en 1965, des troubles digestifs vagues provoqués par la butazolidine et l'irgapyrine et un malaise général, sans aucune amélioration de l'état articulaire, sous l'action de la cortisone et de ses dérivés. Le malade est donc méfiant à l'égard de toute thérapeutique!

Examen clinique

M. P. est un homme de 44 ans, d'une intelligence supérieure. Son poids est de 61,7 kg pour une taille de 167 cm. Ses cheveux sont blond roux et ses yeux bleu acier; la face est arrondie, le cou court et épais, les épaules tombantes. Il présente une cyphose dorsale supérieure, une musculature atrophique, surtout aux membres inférieurs. On note un pied gauche en valgus, avec hallux valgus. La pilosité axillaire est rare; au pubis, elle est de type féminin. M. P. ne se rase qu'une fois par semaine. Il y a manifestement une pseudogynécomastie, avec adiposité importante des hanches. Les deux testicules sont atrophiques (1,2 cm sur 0,8 cm) et très mous; le pénis est bien développé. La thyroïde est légèrement augmentée de volume, de manière diffuse, de consistance normale, sans nodule. On palpe aux plis ingui-

naux des ganglions indolores, mobiles, de la grosseur de noisettes. Les téguments et les sclérotiques sont normalement colorés; les conjonctives sont pâles. On observe aux chevilles un œdème vespéral mou, même en dehors des poussées d'arthrite. La tension artérielle se maintient constamment à des valeurs normales, aux alentours de 120/60 mm Hg. Toutes les artères périphériques sont bien palpables; il n'y a pas de varices. Les bruits cardiaques sont réguliers à 64/minute, bien frappés, sans souffle. La silhouette radiologique du cœur et de l'aorte n'est pas agrandie.

L'électrocardiogramme montre un axe QRS à -30° , sans autre particularité. Les poumons ne présentent aucune anomalie clinique ou radiologique.

L'examen des systèmes digestif et neurologique ainsi que la palpation des loges rénales et de la prostate ne révèlent rien d'anormal.

Une myopie bilatérale est bien contrôlée par -3 dioptries. Le fond de l'œil ne montre rien de particulier, hormis un croissant temporal myopique des deux papilles; pas de cataracte.

En dehors des épisodes inflammatoires, les mains présentent une légère déviation cubitale des doigts, sans tuméfaction ni déformation et sans atrophie des interosseux. L'hyperextension et la flexion de ces doigts sont légèrement limitées. Les ligaments de la cheville gauche sont épaissis, avec une limitation modérée de tous les mouvements de cette articulation.

Au cours des crises, qui durent de 1 à 3 jours, les chevilles et les poignets sont douloureux, légèrement tuméfiés et chauds. Les hanches et les genoux sont également sensibles, mais sans modifications visibles. Les muscles sont alors sensibles à la pression. On observe également, lors de ces épisodes, des efflorescences urticariennes, géographiques, légèrement prurigineuses, intéressant n'importe quelle partie du corps. La température s'élève ordinairement entre 37,8 et 38,5; au cours d'autres épisodes elle peut rester normale.

Examens de laboratoire

Retenons une vitesse de sédimentation constamment accélérée aux alentours de 80 à la première heure, une anémie normocytaire à 9,2 g% d'hémoglobine, une discrète leucocytose occasionnelle avec 2 à 8,5% d'éosinophiles, une insuffisance glomérulaire caractérisée par une clearance de la créatinine à 37 ml/min (azote uréique du sérum 205, créatinine 18, acide urique 73 mg/l, chlore 112, CO₂ 25, potassium 5,6 mEq/l). Dans les urines: protéine 1,9 g/24 h, de type glomérulaire non sélectif, 14 200 hématies et 50 000 leucocytes/min. L'électrophorèse montre des globulines γ à 24,5% et l'immunoélectrophorèse une augmentation importante des IgA et plus modérée des IgG.

Les autres examens demeurent négatifs, en particulier la recherche des cellules LE, répétée 5 fois, des anticorps antinucléaires et anti-DNA, antistreptolysines et immunoprotéines, la réaction du latex, les tests hépatiques, le frottis de gorge et les cultures d'urines.

Les gonadotrophines urinaires sont abaissées à moins de 10 UI/24 h, les 17-cétostéroïdes à 2,4 mg/ 24 h (N = 8 à 20) et les 17-hydroxystéroïdes à 3,1 mg/ 24 h (N = 3 à 9).

Autres examens

Les radiographies des pieds montrent une atrophie osseuse diffuse, sans pincements articulaires, déformations ou lacunes. Les clichés des mains sont normaux; il en est de même de celui du bassin; les articulations sacro-iliaques sont intactes. On ne décèle aucune altération radiologique de la colonne cervicale, hormis une assez importante atrophie osseuse.

Le crâne, par contre, est le siège d'une importante sclérose osseuse diffuse avec prolifération de la table interne, gros épaissement de la base et sclérose du rocher (fig. 1). Le maxillaire ne participe pas à ces altérations.

Urographie: petits reins avec retard de sécrétion des deux côtés, sans modification du système pyélocaliciel.

Une biopsie musculaire ne met rien d'autre en évidence que de discrets infiltrats lymphoplasmocytaires périvasculaires.

Evolution

L'année qui suit est marquée par la répétition des multiples poussées inflammatoires, et surtout par l'aggravation de l'insuffisance rénale. Un iritis se manifeste à deux reprises, en juillet 1965 et en avril 1966. En octobre 1966, une crise de goutte typique, bien différente des arthrites habituelles, touche la racine du gros orteil droit et la cheville du même côté. L'uricémie s'élève alors à 114 mg/l.

Le 2 novembre 1966 apparaît une chorée aiguë, caractérisée par des mouvements involontaires brusques d'amplitude moyenne, intéressant la face et les membres supérieurs. Cet épisode durera quatre jours et ne se renouvellera pas. Le visage est le siège de grimaces étonnantes, le cou est animé de mouvements antéro-postérieurs; on note également de petits mouvements de reniflement et une difficulté de la parole consécutive, probablement, à des contractions anormales du larynx. Le reste de l'examen neurologique est normal.

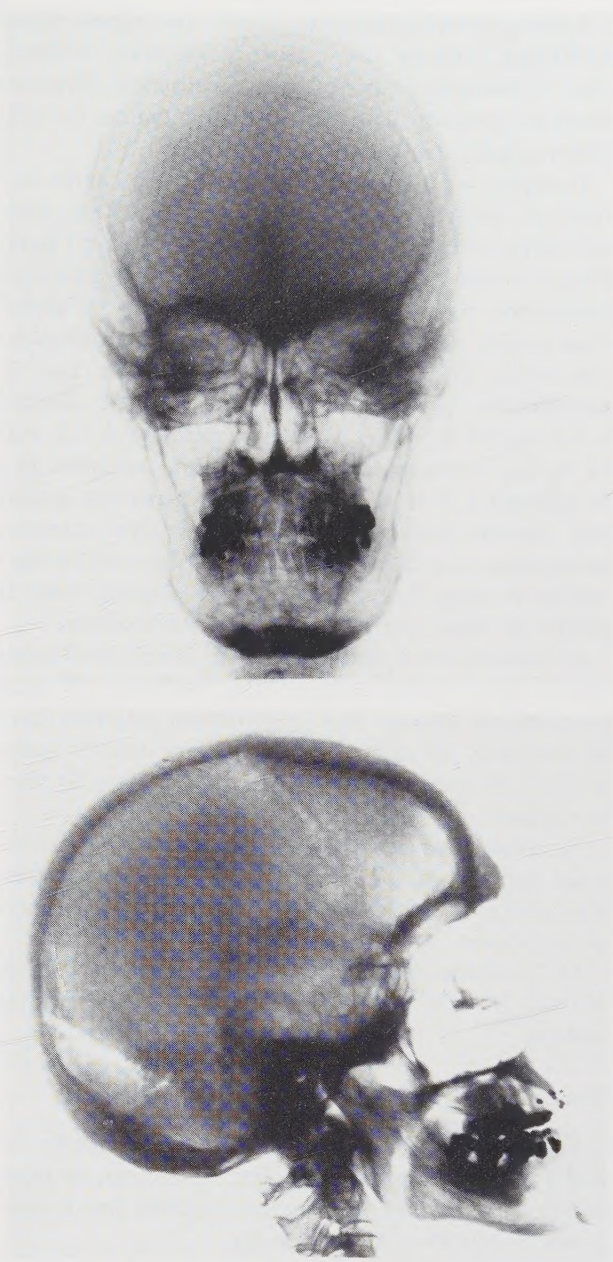


Fig. 1. Radiographies du crâne montrant une importante sclérose osseuse diffuse avec prolifération de la table interne, gros épaissement de la base et sclérose du rocher.

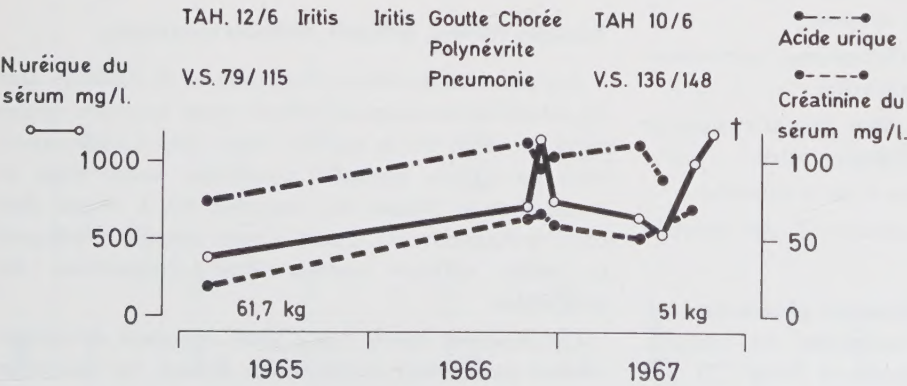


Fig. 2. Evolution des taux de l'azote uréique, de l'acide urique et de la créatinine au cours des trois dernières années.

L'électroencéphalogramme révèle les signes d'une souffrance corticale moyenne et postérieure, prédominant légèrement à droite, sans focalisation. Ponction lombaire: pression de 14 cm d'eau; albumines 0,3 g/l; Pandy négatif; 8 mononucléaires par mm³.

Quelques jours après la disparition de la chorée survient une polynévrite sensorielle. Cependant l'état général s'altère, avec une perte pondérale de 11 kg et l'insuffisance rénale s'accroît (fig 2). Parmi les examens de laboratoire, signalons l'élévation progressive des globulines gamma au-delà de 40 %. La vitesse de sédimentation atteint 136 et 148 mm en 1 et 2 heures. Les 17-cétostéroïdes urinaires demeurent fortement abaissés à 1,6 mg/24 h et les 17-hydroxystéroïdes à 2,2 mg/24 h. Les corticostéroïdes plasmatiques mesurent 10,5 et 6,7 mg/l à 8 et 18 h. Une biopsie hépatique montre une discrète réaction mésenchymateuse avec quelques éosinophiles. La lame élastique des artères prend légèrement le rouge Congo, mais la coloration du violet de méthyl ne révèle pas de substance métachromique.

L'évolution sera désormais celle d'une insuffisance rénale sévère (azote uréique 1150, créatinine 79 mg/l) avec anémie intense, sans hypertension artérielle (tout au contraire, on mesurera toujours une tension basse, à 100 — 90 mm Hg pour la maxima et 50 mm Hg pour la minima).

La situation se dégrade progressivement au gré d'épisodes broncho-pneumoniques, tandis que les poussées d'arthrite avec urticaire se manifestent au même rythme qu'auparavant.

M. P. décède aux Baléares en mars 1968, à l'âge de 46 ans. Il n'a pas été possible de pratiquer une autopsie.

Discussion

Le malade dont l'observation a été rapportée ici réunit toutes les anomalies qui ont été décrites, de façon parfois éparse, dans les familles touchées par le syndrome de Muckle et Wells, à savoir:

- une *surdité de perception*
- des *poussées fébriles* avec urticaire, arthrites et myalgies
- des *troubles endocriniens* (hypogonadisme certain, insuffisance surrénale possible)
- des *anomalies osseuses* (troubles de la statique des pieds, hyperostose crânienne, cyphose)
- des *troubles neurologiques* (altérations électroencéphalographiques, chorée, polynévrite)
- des *manifestations oculaires*, dont l'appartenance au syndrome est moins certaine (myopie, iritis)
- quelques *douleurs abdominales* et de la *diarrhée*
- une *insuffisance rénale* consécutive à une amyloïdose rénale.

La transmission, au cours de plusieurs générations, de cet extraordinaire ensemble d'anomalies est évidente dans les familles décrites par Muckle et Wells (12), par

Black (5) et par Guenel (8). On peut donc affirmer qu'il ne s'agit pas d'une association fortuite de symptômes, mais d'un ensemble cohérent: le *syndrome de Muckle et Wells*.

Nous nous proposons de discuter cette curieuse entité en nous fondant sur les 9 observations détaillées qui en ont été rapportées: les 4 cas de Muckle et Wells, le cas de Black, celui de Kennedy, Rosenthal et Sneddon (9), celui d'Andersen, Buch, Jensen et Kilman (2), celui de Guenel, Bureau, Barrière et Bureau (8) et notre malade (tableau 1).

Surdité de perception

Les 9 descriptions complètes du syndrome de Muckle et Wells font toutes état d'une surdité de perception. Il en est de même dans trois observations anciennes, datant de 1950, de Campbell et Clifton (6) qui concernent probablement cette entité, bien que les auteurs aient attribué à la toxoplasmose l'association d'urticaire, de douleurs des membres et de surdité (avec encore des lésions rétinienne) que présentaient une femme et ses deux enfants. En outre, dans les familles décrites par Muckle et Wells, Black (5) et Guenel (8), on compte aussi quelques membres atteints de surdité, cette anomalie étant isolée ou en association avec d'autres éléments du syndrome.

Cette surdité constitue le premier symptôme de l'affection. Elle est progressive, se manifeste dès l'enfance ou l'adolescence, mais ne semble jamais avoir été décelée dans les premières années de la vie. L'observation de Kennedy (9) fait, seule, état d'une apparition beaucoup plus tardive des troubles de l'audition, vers 55 ans, soit un an avant la mort du patient. Il semble d'ailleurs que ce dernier cas se différencie de l'ensemble par le caractère très discret des troubles de la perception alors que dans tous les autres cas il s'agit d'une surdité sévère, bilatérale.

Notre patient a souffert d'une baisse de l'acuité auditive dès l'âge de 7 ans, et son état s'est passablement aggravé à la fin de l'adolescence (17 ans).

Seuls les cas 1 et 2 de Muckle et Wells ont permis l'observation de matériel anatomo-pathologique concernant l'oreille interne: l'organe de Corti et l'épithélium vestibulaire sont inexistantes, le nerf cochléaire atrophique et la membrane basillaire ossifiée, sans amyloïdose.

Poussées fébriles, urticaire, arthrites et myalgies

Les poussées de fièvre, d'urticaire et de douleurs dans les membres surviennent ordinairement quelques années après le début de la surdité (donc dans l'adolescence) mais on signale quelques exceptions: avant l'âge de 3 ans chez un malade de Campbell (6), à 44 ans chez celui de Kennedy (9). Quant à notre malade il indiquait la petite enfance comme date d'apparition des arthralgies.

Ces poussées durent 1 à 2 jours, rarement davantage; elles se manifestent durant la vie entière, les intervalles

Tableau 1

Auteurs	Sexe	Surdité	Ar-thral-gies	Myal-gies	Urticaire	Poussées fébriles	Troubles endocriniens	Anomalies du squelette	Troubles nerveux	Manifestations oculaires	Douleurs abdominales diarrhées	Insuffi-sance rénale	TAH	Anatomo-pathologie des reins	Autres localisations de l'amyloïdose	Age de début de l'affection	Age du décès
Muckle et Wells cas 1	F	+ dès l'en-fance	+	+	+ dès l'adoles-cence	+	myxœdème? hyperglycémie anormale pas d'enfant	petite taille pied creux bilat. mains courtes				+	170/70	amyloïdose	surrénales	début de l'adolescence	57 ans
Muckle et Wells cas 2	M	+ dès 24 ans	+	+	+ dès 19 ans	+	baisse de la libido dès 24 ans testicules atrophiques	pied creux bilat.			+	+	130/70	amyloïdose	foie testicules	19 ans	39 ans
Muckle et Wells cas 3	F	+ dès 9 ans		+	+ dès 17 ans	+	pilos�t� rare 1 enfant	petite taille léger pied creux bilat. mains courtes	par�sth�sies troubles sensitifs	glaucome névrite rétro-bulbaire						17 ans	
Muckle et Wells cas 4	F	+ dès l'en-fance	+	+	+ dès l'adoles-cence	+	aménorrhée dès 28 ans myxœdème?	pied creux bilat. mains courtes		glaucome atrophie bilat. du nerf optique		+	170/90			adoles-cence	57 ans
Kennedy	M	+ tardive dès 55 ans		+	+ dès 45 ans	+		léger pied creux doigts et orteils en baguettes de tambour				+	120/70 80/60	amyloïdose	surrénales alvéoles pulmonaires glandes sudoripares glandes salivaires testicules foie	44 ans	57 ans
Andersen	F	+ dès l'en-fance	+		+ dès 26 ans	+			grand mal		+	+	105/65	amyloïdose		26 ans	
Black	F	+ dès l'en-fance		+	+ dès 12 ans	+						+	120/70	amyloïdose	foie	12 ans	
Guenel	F	+ dès 15 ans	+		+ dès 19 ans	+				conjonctivite chronique œdème papillaire bilat.		+	140/90	amyloïdose		19 ans	
Cas personnel	M	+ dès 7 ans	+	+	+ dès l'enfance	+	hypogonadisme d'origine hypophysaire insuffisance surrénale?	pied valgus hallux valgus cyphos calotte crânienne �paisie	chorée aiguë polynévrite	myopie croissants temp. 2 �ritis	+	+	120/60 110/60 100/50			enfance	46 ans

libres étant très brefs. La fièvre est généralement modérée (par exemple de 37,8 à 38,5 chez notre malade), très exceptionnellement intense (entre 40° et 41° dans l'observation d'Andersen [2]). Elle s'accompagne toujours d'un malaise général, voire de frissons.

L'urticaire est toujours contemporain des poussées thermiques, en larges plaques géographiques (cas 1 et 3 de Muckle et Wells) ou en petites papules de 5 mm (9). Il semble répondre au type cholinergique, se localise principalement sur la poitrine et les extrémités, mais peut intéresser tout le corps. Les auteurs français ont eu la curiosité d'en faire une biopsie (8); celle-ci ne montre pas de substance amyloïde, mais seulement un infiltrat périvasculaire non spécifique.

Les douleurs dans les membres se localisent parfois dans les muscles seulement, mais la plupart des observations font état d'arthralgies, voire même de véritables arthrites avec tuméfaction et chaleur. Les chevilles semblent touchées avec prédilection, mais la plupart des articulations peuvent être atteintes. Malgré la multiplication des poussées inflammatoires qui se manifestent au cours des années, les articulations concernées ne présentent jamais les déformations ni les modifications radiologiques caractéristiques de l'arthrite rhumatoïde. Quelques observations (notre cas en particulier) font état d'un épaissement modéré de l'appareil ligamento-capsulaire des chevilles et d'une discrète réduction de la fonction articulaire. Ces douleurs musculaires et articulaires, toujours associées à la fièvre et à l'urticaire, sont bien différentes des manifestations polynévritiques, sur lesquelles nous reviendrons.

Cet ensemble inflammatoire paraît relever d'une augmentation transitoire de la perméabilité capillaire, mais celle-ci n'a malheureusement jamais fait l'objet d'une détermination dans le syndrome de Muckle et Wells; on ne dispose pas non plus d'une mesure du complément. Ces poussées inflammatoires surviennent sans raison évidente, sans lien avec les repas ou un allergène quelconque. Chez notre malade et celui de Black (5) elle était favorisée par le froid; chez d'autres, au contraire, par la chaleur (cas 3 de Muckle et Wells en particulier). Dans l'observation de Black on note une influence du cycle menstruel.

Troubles endocriniens

Il existait une atrophie testiculaire chez notre malade et chez le seul homme de la série de Muckle et Wells; ni l'un ni l'autre n'ont eu d'enfants. Les trois autres cas de Muckle et Wells sont des femmes: deux sont restées sans enfants mais avaient des règles normales; quant à la troisième elle a présenté une aménorrhée avec perte de la libido dès l'âge de 28 ans, après la naissance de son unique enfant.

Plusieurs descriptions font état d'une rareté de la pilosité, mais les répercussions somatiques de l'insuffisance gonadique ne sont évidentes que dans le cas de notre malade; disposition féminine de la pilosité pubienne, rareté de la pilosité axillaire et surtout faciale (ne néces-

sitant l'usage du rasoir qu'une fois par semaine), timbre de voix élevé, pseudogynécomastie, accumulation de graisse au niveau des hanches.

La nature de cet hypogonadisme n'est qu'imparfaitement élucidée. Chez notre malade l'excrétion des 17-cétostéroïdes est faible (1,6 et 2,4 mg/24 h). La détermination d'un sexe chromatique masculin permet d'exclure un syndrome de Klinefelter. Le taux constamment abaissé des gonadotrophines urinaires montre qu'il ne s'agit pas d'un hypogonadisme primaire, mais plus probablement d'une insuffisance testiculaire secondaire à un défaut de stimulation hypophysaire. Muckle et Wells avaient déjà mis en évidence cette absence de gonadotrophines à propos de leur seul cas masculin. A l'autopsie de ce même cas ils trouvaient une infiltration des petites artères des testicules et de la membrane basale des tubes séminifères par de la substance amyloïde, ce qui pourrait faire penser à une atteinte primaire des gonades; toutefois les troubles sexuels avaient débuté 15 ans avant la mort, à un moment où l'amyloïdose n'existait probablement pas encore.

De même dans le cas 4 de Muckle et Wells l'aménorrhée est survenue 29 ans avant le développement de l'insuffisance rénale révélatrice de l'amyloïdose. Dans toutes ces observations l'origine amyloïdienne de l'hypogonadisme semble donc peu probable.

Les autopsies de Muckle et Wells ne font pas état d'anomalies de l'hypophyse; leur observation du cas 4 précise qu'il n'existait pas d'amyloïdose de cette glande.

Notre malade semble être le seul qui ait fait l'objet d'une radiographie du crâne. Celle-ci montre une hyperostose interne, anomalie souvent accompagnée d'insuffisance gonadique secondaire, selon un mécanisme inconnu. La selle turcique est normale, ce qui exclut une compression hypophysaire. La rareté des cheveux et de la pilosité, les dépôts graisseux sus-claviculaires ou un discret épaissement des téguments ont pu faire rechercher dans certains cas (1 et 4 de Muckle et Wells) une hypothyroïdie; elle n'a jamais été confirmée. En revanche l'examen histologique a révélé à deux reprises (cas 1 de Muckle et Wells et celui de Kennedy) une infiltration amyloïde des capsules surrénales. Chez notre malade les 17-hydroxystéroïdes urinaires étaient abaissés à 3,1 mg/24 h (quand l'insuffisance rénale était encore modérée) et à 2,2 par la suite. Les 17-cétostéroïdes urinaires ont été dosés à 2,4 puis à 1,6 mg/24 h, valeurs assez basses pour faire penser à un défaut de sécrétion non seulement testiculaire mais aussi surrénalienne. Les autres observations ne font pas état de tests des fonctions surrénaliennes, mais il existait, dans plusieurs cas, une hypotension artérielle, d'autant plus frappante qu'il s'agissait de malades en insuffisance rénale. Au cours de la dernière année de son existence notre malade avait des valeurs tensionnelles entre 90/50 et 100/60 mm Hg.

Il ne semble pas exister de diabète concomitant. Les perturbations de la tolérance au glucose décrites dans le

cas 1 de Muckle et Wells peuvent être mises en rapport avec l'insuffisance rénale sévère de ce malade au moment du test.

Anomalies osseuses

Élément mineur mais presque constant du syndrome, des anomalies osseuses sont signalées dans 6 cas sur 9: pied creux dans les 6 cas, brièveté des mains et petite taille dans 3 cas, doigts en baguettes de tambour dans un autre (12, 9).

Notre malade avait des pieds légèrement creux avec, à gauche, pied valgus et hallux valgus, une cyphose dorsale supérieure importante, et surtout des anomalies crâniennes qu'on ne retrouve dans aucune des huit autres descriptions (peut-être faute de documents radiologiques). La calotte crânienne est sclérosée et épaissie, avec un très gros épaississement de la base du rocher. Quant à l'atrophie diffuse des os des pieds et de la colonne, elle semble moins spécifique, relevant probablement du manque d'exercice physique.

Troubles neurologiques

Muckle et Wells signalent des paresthésies et des troubles sensitifs pour leur cas 3. L'observation d'Andersen (2) fait état d'une crise de grand mal à un moment où il n'existait pas encore d'insuffisance rénale; l'électroencéphalogramme montrait, après photostimulation, des pointes synchrones généralisées, d'amplitude croissante, accompagnées de myoclonies, sans signe de focalisation.

Chez notre malade, les crises urticariennes s'accompagnaient souvent de migraines. On put observer en outre, pendant 4 jours, une chorée aiguë avec, également, des signes électroencéphalographiques de souffrance généralisée. Quelques jours plus tard s'installe une polynévrite sensorielle caractérisée par des paresthésies et une hypoesthésie des membres inférieurs. Ces troubles neurologiques n'avaient aucun rapport chronologique avec les poussées d'urticaire. Ils sont survenus alors que la tension artérielle était normale et la rétention azotée encore discrète (azote uréique 520 mg/l). Il semble donc qu'il ne s'agit pas d'une complication de l'insuffisance rénale.

Manifestations oculaires

Plusieurs des 9 malades pris en considération dans cette étude présentaient des anomalies oculaires: deux cas de glaucome dans la famille de Muckle et Wells, une conjonctivite chronique bilatérale, un œdème papillaire bilatéral chez la malade (et dans sa famille) de Guenel (8), une myopie accompagnée de croissants temporaux et deux poussées d'iritis chez notre malade. Il semble cependant que leur association au syndrome de Muckle et Wells soit fortuite. Quant aux lésions de chorioretinite que présentaient les malades de Campbell (6) (et que l'on peut considérer comme des cas de syndrome de Muckle et Wells), elles doivent être attribuées à la toxoplasmose et ne sont donc pas significatives.

Douleurs abdominales et diarrhées

La lecture attentive des 9 observations qui nous intéressent permet de constater que 3 d'entre elles font état d'épisodes de douleurs abdominales intenses, sans base organique évidente (12, 2 et notre malade). On ne peut s'empêcher de rapprocher ces incidents des crises d'une autre affection qui évolue aussi vers l'amyloïdose rénale: la fièvre méditerranéenne familiale. Mais dans le syndrome de Muckle et Wells il s'agit de phénomènes relativement discrets.

Notre malade avait fréquemment des diarrhées, et ceci avant même que son insuffisance rénale ait atteint un degré suffisant pour entraîner l'apparition d'une entéro-colite urémique.

Dans le cas d'Andersen (2) un syndrome sévère de malabsorption, entraînant de multiples carences, devait trouver son explication lors d'une biopsie du duodénum, qui révéla une importante infiltration amyloïde.

Insuffisance rénale

L'histoire de tous les malades dont nous faisons état se termine par l'apparition d'une néphropathie; 5 sont morts en azotémie et les 4 survivants ont une amyloïdose rénale. Celle-ci a été prouvée dans trois cas (12, 8) par la biopsie rénale; elle est très probable dans le quatrième cas (cas 3 de Muckle et Wells): légère hypergammaglobulinémie et plusieurs tentatives de biopsie ayant échoué en raison de la consistance particulièrement dure du parenchyme rénal.

Dans les six observations où elle a été prouvée histologiquement (12, 9, 2, 5, 8) l'amyloïdose infiltrait massivement les glomérules, les parois artériolaires, les tubes et l'interstice. Au contraire de ce qu'on observe habituellement dans cette affection, les reins sont ici diminués de volume. Il en était de même chez notre malade. Bien que les circonstances de sa mort n'aient pas permis de pratiquer l'autopsie, l'importante hypergammaglobulinémie, l'infiltration congophile des artéioles hépatiques, le caractère de l'insuffisance rénale et le contexte dans lequel elle s'est développée permettent de penser que sa néphropathie était très vraisemblablement une amyloïdose. Rappelons que de nombreuses recherches de cellules LE et d'anticorps antinucléaires, anti-DNA et anti-immunoglobulines sont demeurées négatives, ainsi qu'une biopsie musculaire. Celle-ci nous conduit à exclure la possibilité d'une maladie du collagène, tout d'abord envisagée. Une pyélonéphrite chronique aurait pu rendre compte de cette insuffisance rénale sans hypertension; mais les cultures d'urine sont demeurées constamment négatives, à l'exception d'une seule fois, à un stade avancé de l'affection. Il n'y avait pas abus d'antalgiques.

De façon caractéristique, l'atteinte rénale apparaît longtemps après le début de l'affection. Il s'écoule de 10 à 40 ans entre les premières crises d'urticaire et l'installation des premiers signes de néphropathie (environ 36 ans chez notre malade). Deux observations font

cependant état d'une chronologie différente. Andersen (2) signale la survenue tardive de l'urticaire à 26 ans et la découverte d'une protéinurie quelques mois plus tard, bientôt suivie du développement d'un syndrome néphrotique. Quant à la patiente de Guenel (8) elle semble n'avoir souffert de poussées urticariennes que dans les 4 mois qui ont précédé l'apparition de l'atteinte rénale.

Dès lors, l'évolution est d'ordinaire rapide, la mort survenant de 7 mois à 4 ans après la découverte des manifestations rénales. C'est dire que le syndrome de Muckle et Wells réduit notablement l'espérance de vie de ceux qui en sont atteints. Les 5 décès de cette série se situent entre 39 et 57 ans. Mais l'étude des familles concernées semble indiquer l'existence de formes frustres, de bien meilleur pronostic.

Le tableau clinique de cette néphropathie est celui de l'amyloïdose rénale. Il s'agit d'une insuffisance glomérulaire progressant rapidement vers l'azotémie. On est frappé par l'intensité de l'anémie et surtout par l'absence constante d'hypertension artérielle. La protéinurie est d'ordinaire massive, atteignant jusqu'à 16 g/24 h (8). Dans notre observation, dans celle du cas I de Muckle et Wells (12) et dans celle de Guenel (8) l'électrophorèse des urines montre qu'il s'agit d'une protéinurie de type glomérulaire non sélectif, caractérisée par une répartition de l'albumine et des globulines voisines de celle du sérum. L'hypoalbuminurie est habituelle, l'hypergammaglobulinémie constante avec, chez notre patient, l'augmentation des immunoglobulines des trois classes, surtout des IgA. Quatre malades ont développé un syndrome néphrotique caractérisé.

Diagnostic différentiel

Le syndrome de Muckle et Wells occasionne de grandes difficultés de diagnostic tant qu'on n'a pas songé à en rattacher les symptômes hétéroclites à une anomalie héréditaire. Quatre malades avaient été déclarés être atteints de rhumatisme articulaire aigu. Il en fut de même pour notre patient, chez qui on avait trouvé un taux élevé d'antistreptolysines. Lorsque nous l'avons examiné, 4 ans plus tard, ce taux est resté constamment normal. La brièveté des poussées articulaires et leur répétition par centaines sans interruption pendant une trentaine d'années, ainsi que l'absence de toute atteinte valvulaire ne permettait plus de retenir cette hypothèse. L'absence de déformations et de modifications radiologiques après une évolution si longue et si active, aussi bien que la négativité du test au latex s'accordaient mal avec une polyarthrite rhumatoïde. L'intégrité des articulations sacro-iliaques rendait fort improbable une pelvispondylite à manifestations périphériques. L'urticaire était bien différent des nodosités qui accompagnent souvent ce rhumatisme palindromique, auquel la brièveté des crises articulaires avait pu faire penser.

Enfin, la normalité de l'uricémie, contrôlée à plusieurs reprises, et l'absence de tophi cliniquement ou radiologiquement décelables après une si longue évolution ne permettait pas d'admettre l'éventualité d'une goutte dont les

manifestations auraient été singulièrement atypiques. Signalons toutefois qu'en fin d'évolution notre malade ressentit quelques crises de goutte classique, secondaires à la rétention d'acide urique due à l'insuffisance rénale. Les crises étaient totalement différentes des poussées articulaires qu'il connaissait depuis si longtemps.

L'association d'une surdité de perception et d'une insuffisance rénale familiale évoque le syndrome d'Alport (1, 7, 11). Pourtant aucune des nombreuses descriptions de ce syndrome ne fait état d'une amyloïdose, ni des si curieuses poussées inflammatoires cutanées et articulaires que nous avons décrites. Chez les hommes qui sont atteints du syndrome d'Alport, la néphropathie conduit à la mort avant la trentaine, alors que les malades atteints du syndrome de Muckle et Wells décèdent entre 39 et 57 ans. Il semble donc s'agir d'entités bien différentes. Guenel (8) signale cependant avoir trouvé dans l'interstitium du rein de nombreuses cellules spumeuses, semblables à celles décrites avec une grande fréquence dans le rein du syndrome d'Alport.

Il est aussi intéressant de noter qu'un des malades de Muckle et Wells présentait une excrétion urinaire de glycine exagérée, qui doit être rapprochée de l'hyperaminoacidurie constatée dans quelques cas de néphropathie familiale avec surdité (14).

Par l'amyloïdose rénale qui en marque régulièrement le terme, le syndrome que nous décrivons offre quelque parenté avec les diverses formes d'amyloïdoses familiales. La fièvre méditerranéenne familiale se caractérise par des épisodes fébriles récidivants accompagnés de douleurs abdominales. Une amyloïdose rénale survient dans 24 % des cas (13) après de longues années d'évolution. Il n'est pas rare que les poussées de température s'accompagnent d'arthralgies. La survenue de douleurs abdominales aiguës sans substratum évident chez 4 malades atteints du syndrome de Muckle et Wells souligne la parenté qui existe entre ces deux affections. En revanche, l'urticaire est tout à fait exceptionnel, et la constatation d'une surdité de perception dans des cas de fièvre méditerranéenne constitue, vraisemblablement, une association fortuite. Cette affection atteint surtout des Juifs et des Arméniens, donc des groupes bien différents de ceux dont nous avons fait état. Il est possible que dans le syndrome de Muckle et Wells comme dans la fièvre méditerranéenne familiale, l'amyloïdose soit la conséquence des innombrables épisodes inflammatoires, différents dans leur localisation, mais peut-être proches par leur mécanisme, vraisemblablement immunologique.

Le malade d'Andersen (2) et le nôtre ont présenté une polynévrite typique et l'un de ceux de Muckle et Wells des paresthésies des membres inférieurs. D'autre part nous avons décrit des crises d'épilepsie ou de chorée, avec altérations électroencéphalographiques. On ne peut s'empêcher d'établir un rapprochement entre ces manifestations neurologiques et celles d'une forme d'amyloïdose familiale: la maladie des Portugais ou mal dos pêsinhos, décrite par Andrade (3) dans la région de Poros de varzim, au nord du Portugal. Il s'agit d'une

affection héréditaire de type autosomal dominant, caractérisée par une polynévrite des membres inférieurs, touchant surtout les sensibilités thermique et douloureuse, de la constipation, des diarrhées et un hypogonadisme secondaire. Il existe de nombreux dépôts de substance amyloïde, non seulement dans les nerfs, mais aussi dans les reins. Un tableau analogue a été décrit au Japon (4) mais, là encore, le tableau clinique est assez différent de celui du syndrome de Muckle et Wells: il n'y a ni surdité ni poussées fébriles avec urticaire. Il en est de même pour la neuropathie amyloïde décrite dans une famille suisse par Klein, Rabinovicz et Richon (10).

Hérédité

Les familles étudiées par Muckle et Wells (12), par Black (5) et par Guenel (8) montrent que les multiples anomalies décrites se transmettent comme un ensemble, selon le mode autosomal dominant, non lié au sexe. Au contraire de ce qu'on observe dans les classiques néphropathies familiales avec surdité, l'affection est ici tout aussi sévère chez les femmes que les hommes. En dehors des cas, les plus nombreux, où le syndrome se trouve constitué au complet, il semble qu'il existe des formes incomplètes, caractérisées par des épisodes fébriles avec urticaire, sans autre anomalie, ou par une surdité isolée.

Le tableau clinique réalisé dans les formes familiales du syndrome font penser que les mêmes troubles constatés chez les deux malades étudiés par Kennedy (9) et par Andersen (2) ne constituent pas une association fortuite d'anomalies héréditaires. Ces deux cas semblent isolés; celui de Kennedy est originaire des confins du Derbyshire, lieu d'origine de la famille étudiée par Muckle et Wells, mais sans lien démontré avec celle-ci. Quant au sujet danois il diffère des autres par plus d'un détail, et n'a aucun rapport de parenté avec ces familles anglaises. Pour ces deux cas isolés il est impossible de préciser quel fut le mode de transmission de cet ensemble d'anomalies.

Il en est de même pour le malade que nous avons étudié. Bien qu'il soit d'origine anglaise il ne nous a pas été possible d'établir un lien entre sa famille et celle des patients décrits par Muckle et Wells ni avec le patient de Kennedy. On ne retrouve pas, dans ses antécédents, de description typique du syndrome. Sa grand-mère est

décédée à 49 ans d'une anémie sévère qui était peut-être en relation avec une insuffisance rénale.

Deux cas ont fait l'objet d'une étude chromosomique. L'une montrait une carte normale (5); l'autre a mis en évidence un déficit d'isochromatide dans 20 % des chromosomes du groupe 6 × 12, sur le long bras de ces chromosomes, près du centromère (2).

Bibliographie

1. Alport A. C.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit. med. J. 1, 504, 1927.
2. Andersen V., Buch N. H., Jensen M. K., Killmann S.: Deafness, Urticaria and Amyloidosis; a sporadic case with chromosomal aberration. Amer. J. Med. 42, 449, 1967.
3. Andrade C.: A peculiar form of peripheral neuropathy. Brain 75, 408, 1952.
4. Araki S., Mawatari S., Ohta M.: Polyneuritic amyloidosis in a japanese family. Arch. Neurol. (Chicago) 18, 593, 1968.
5. Black J. T.: Amyloidosis, Deafness, Urticaria and Limb Pains; a hereditary syndrome. Amer. J. Med. 70, 989, 1969.
6. Campbell A. M. G., Clifton R.: Adult Toxoplasmosis in one family. Brain. 73, 281, 1950.
7. Gobin C., Porge J. F., Marechal A.: Néphropathies familiales avec surdité. J. méd. chir. prat. 129, 1077, 1958.
8. Guenel J., Bureau L., Barrière H., Bureau B.: Un cas d'amyloïdose génétique associant urticaire, surdité, arthralgies et atteinte rénale (syndrome de Muckle). Communication à la réunion commune des sociétés de Néphrologie italienne et française. Lyon, 13 février 1971.
9. Kennedy D. D., Rosenthal F. D., Sneddon I. B.: Amyloidosis presenting as Urticaria. Brit. Med. J. 1, 31, 1966.
10. Klein D., Rabinovicz T., Richon C. A.: Polyneuropathie amyloïde dans une famille suisse. Etude clinique, anatomique et génétique. Acta Med. Belg. 424, 1962.
11. Marie J., Royer P., Habib R., Mathieu H., Reveillaud R. J.: La néphropathie hématurique héréditaire avec surdité. Sem. Hôp. Paris 36, 552, 1960.
12. Muckle T. J., Wells M.: Urticaria, Deafness and Amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Quart. J. Med. 31, 235, 1962.
13. Richard D., Gironimi M., Krähenbühl B., Langer B., Savoy X.: Hypertension artérielle et néphropathie dans la fièvre méditerranéenne familiale. Praxis 61, 94, 1972.
14. Schafer T., Scriver C. R., Efron M. L.: Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occurring in a family with hereditary nephropathy and deafness. New. Engl. J. Med. 2, 51, 1962.

